

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **07053336 A**(43) Date of publication of application: **28.02.95**

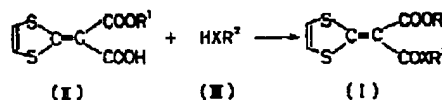
(51) Int. Cl.

A61K 7/06
// C07D339/06
(21) Application number: **05225262**(22) Date of filing: **18.08.93**(71) Applicant: **NIPPON NOHYAKU CO LTD**
 (72) Inventor: **KOGA HIROYASU**
KANAI KAZUO
YOSHIDA MASANORI
(54) **HAIR GROWING AGENT**

(57) Abstract:

PURPOSE: To provide a hair growing agent having excellent hair nourishing action and promoting action on occurrence of hair.

CONSTITUTION: This hair growing agent comprises a compound of formula I (R^1 is 1-8C alkyl; R^2 is a 1-10C alkyl, 2-6C alkenyl or 3-8C cycloalkyl; X is -O- or NH) such as dimethyl-1,3-dithiol-2-ylidene malonate as the active ingredient. Anew compound is partially contained among the compound of formula I and is obtained by reacting a compound of formula II with a compound of formula III in the presence of a condensation agent such as p-toluenesulfonate and a base such as ethylamine in a solvent such as dichloromethane or dimethylformamide at 0-50°C.



COPYRIGHT: (C)1995,JPO

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-53336

(43) 公開日 平成7年(1995)2月28日

(51) Int.Cl.⁸

A 6 1 K 7/06

// C 0 7 D 339/06

識別記号

庁内整理番号

8615-4C

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数1 F D (全 5 頁)

(21) 出願番号 特願平5-225262

(22) 出願日 平成5年(1993)8月18日

(71) 出願人 000232623

日本農薬株式会社

東京都中央区日本橋1丁目2番5号

(72) 発明者 古賀 裕康

大阪府河内長野市本多町5-6 日本農薬
社宅203

(72) 発明者 金井 和夫

大阪府堺市少林寺町東3丁目1-8

(72) 発明者 吉田 正徳

和歌山県橋本市光陽台2-5-3

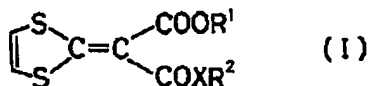
(74) 代理人 弁理士 萼 経夫 (外2名)

(54) 【発明の名称】 育毛剤

(57) 【要約】

【構成】 一般式 (I) ;

【化1】



(式中、R¹ は炭素数1~8のアルキル基を示し、R² は炭素数1~10のアルキル基、炭素数2~6のアルケニル基又は炭素数3~8のシクロアルキル基を示し、Xは-O-又は-NH-を示す) で表される化合物を有効成分とすることを特徴とする育毛剤。

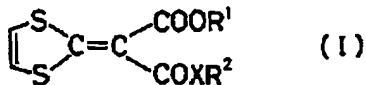
【効果】 本発明の育毛剤は養毛、発毛促進作用を有しており、育毛剤として有用である。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式 (I) ;

【化1】



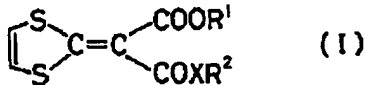
(式中、 R^1 は炭素数1～8のアルキル基を示し、 R^2 は炭素数1～10のアルキル基、炭素数2～6のアルケニル基又は炭素数3～8のシクロアルキル基を示し、Xは—O—又は—NH—を示す) で表される化合物を有効成分とすることを特徴とする育毛剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、一般式 (I) ;

【化2】

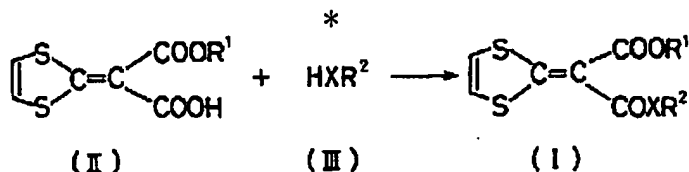


(式中、 R^1 は炭素数1～8のアルキル基を示し、 R^2 は炭素数1～10のアルキル基、炭素数2～6のアルケニル基又は炭素数3～8のシクロアルキル基を示し、Xは—O—又は—NH—を示す) で表される化合物を有効成分とすることを特徴とする育毛剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 従来より、各種の薬効成分を配合した育毛剤が知られており、例えば、血管拡張剤、代謝促進剤、殺菌剤、角質溶解剤、ホルモン剤、ビタミン剤などが配合され、脱毛症の予防及び治療に用いられている。

【0003】



(式中、 R^1 , R^2 及びXは前記に同じ)

【0007】 即ち、一般式 (I) で表される化合物は、一般式 (II) で表される化合物を2-クロロ-1-メチルピリジニウム、p-トルエンスルホネート、ジエチルリン酸シアニド等の縮合剤及びトリエチルアミン等の塩基の存在下ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド等の

2

* 【発明が解決しようとする課題】 これら育毛剤は、フケ、カユミ、抜け毛などの予防及び治療に有効で発毛や育毛を促進するとされているが、十分満足のいく効果を有するものは未だに得られていない。

【0004】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、上記目的を解決すべく、育毛促進作用を有する物質について種々検討した結果、上記一般式 (I) で表される化合物が優れた養毛及び育毛効果を示すことを見出して本発明を完成した。本発明の育毛剤の有効成分である一般式 (I) で表される化合物の一部は、特公昭56-18579号で肝疾患治療薬として公知の化合物である。

【0005】 一般式 (I) において、炭素数1～6のアルキル基としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基等が、炭素数1～10のアルキル基としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基、n-ヘプチル基、n-オクチル基、n-デシル基等が、炭素数2～6のアルケニル基としてはビニル基、アリル基、2-ブテニル基、3-ペンテニル基等が、炭素数3～7のシクロアルキル基としてはシクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等が挙げられる。

【0006】 一般式 (I) で表される化合物の中には、一部新規化合物が含まれるが、特公昭55-56708号に記載の方法と類似の方法で合成することができる。



【化3】

溶媒中、0～50℃で0.5～24時間反応させることによって得られる。

【0008】 次に、本発明で使用する化合物の代表例を表1に示すが、本発明はこれらのみに限定されるものではない。

【表1】

表 1

No.	R ¹	R ²	物性
1	CH ₃	OCH ₃	m. p. 125~129℃
2	i-C ₃ H ₇	O-i-C ₃ H ₇	m. p. 59~60℃
3	i-C ₃ H ₇	O-C ₂ H ₅	m. p. 54℃
4	i-C ₃ H ₇		m. p. 68~69℃
5	i-C ₃ H ₇	O-n-C ₆ H ₁₃	m. p. 40℃
6	i-C ₃ H ₇	O-CH ₂ CH=CH ₂	m. p. 48℃
7	i-C ₃ H ₇	NH- 	m. p. 70~72℃
8	i-C ₃ H ₇	NH-n-C ₆ H ₁₃	n ²³ _D 1.5728
9	CH ₃	O-i-C ₄ H ₉	n ²⁰ _D 1.5928
10	C ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	m. p. 113℃
11	i-C ₄ H ₉	O-i-C ₄ H ₉	m. p. 76~78℃
12	i-C ₅ H ₁₁	O-i-C ₅ H ₁₁	m. p. 55~56℃
13	n-C ₃ H ₇	O-n-C ₃ H ₇	m. p. 73~75℃
14	n-C ₄ H ₉	O-n-C ₄ H ₉	m. p. 74~75℃
15	s-C ₄ H ₉	O-s-C ₄ H ₉	m. p. 63~65℃
16	n-C ₅ H ₁₁	O-n-C ₅ H ₁₁	m. p. 70~70.5℃

【0009】

【合成例】次に、一般式 (I) で表される化合物の合成 30
例を以下に示す。

合成例 1

ジメチル 1, 3-ジチオール-2-イリデンマロネート (化合物番号1) の合成

マロン酸ジメチル 5.28 g (0.04モル)、二硫化炭素 3.66 g (0.048モル) をジメチルスルホキシド 25ml に溶解し、氷冷下で 45% 水酸化カリウム水溶液 10.9 g を滴下し、室温で 20 分間攪拌した。得られた反応液を 40% クロロアセトアルデヒド 19.6 g と水酢酸 2.88 g の混合液に 5℃ 以下で滴下し、同温で 30 分間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出し、水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去してジメチル 4-ヒドロキシ-1, 3-ジチオール-2-イリデンマロネートを得た。得られた化合物とトリエチルアミン 12.2 g (0.12モル) をジオキサン 20ml に溶解し、0℃ でメタンスルホニルクロリド 6.9 g (0.06モル) をゆっくり滴下した。滴下後、室温で 10 分間攪拌し、続いて 10 分間加熱還流した。反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出後水洗した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロ 50

マトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2: 1) で精製して融点 125~129℃ の結晶 4.0 g (収率 43%) を得た。

【0010】合成例 2

エチル イソプロピル 1, 3-ジチオール-2-イリデンマロネート (化合物番号 3) の合成

ジイソプロピル 1, 3-ジチオール-2-イリデンマロネート 14.4 g (0.05モル) をイソプロパノール 50ml に溶解し、室温下で水酸化カリウム 2.95 g (0.05モル) を加えた後、50~60℃ で 1 時間攪拌した。反応液に氷水 200 ml を注ぎ、塩化メチレン 200ml で洗浄した後 6 N 塩酸で酸性化した。析出した結晶を塩化メチレン 200ml で抽出し、水、飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去しエーテルを加えて結晶化させてイソプロピル ハイドロジェン 1, 3-ジチオール-2-イリデンマロネートの白色結晶 9.25 g (収率 75%) を得た。次いで、得られた結晶 2.7 g (0.011モル)、2-クロロ-1-メチルピリジニウム p-トルエンスルホネート 3.6 g (0.012モル) をジクロロメタン 20ml に溶解し、10℃ でエタノール 0.51 g (0.011モル) 及びトリエチルアミン 3.46 g (0.034モル) のジクロロメタン溶液を滴下し、室温で 2 時間攪拌した。反応液を

氷水中に注ぎ、ジクロロメタンで抽出し、2 N塩酸、10 %炭酸ナトリウム溶液、水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）で精製し、融点54℃の結晶1.0 g（収率35%）を得た。

【0011】合成例3

〇-イソプロピル N-シクロプロピル 1, 3-ジチオール-2-イリデンマロネート（化合物番号7）の合成
イソプロピル ハイドロジェン 1, 3-ジチオール-2-イリデンマロネート2.46 g（0.01モル）、シクロプロピルアミン0.80 g（0.014 モル）及びジエチルリン酸シアニド3.25 g（0.02モル）をジメチルホルムアミド20 mlに溶解し、10℃でトリエチルアミン3.03 g（0.03モル）を滴下し、同温で1時間、室温で3時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した後、1 N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄し*

本発明化合物	0. 5 g
サリチル酸	1. 0 g
レゾルシン	2. 0 g
グリセリン	2. 0 g
フェノール	1. 0 g
ヒマシ油	1. 0 g
ラベンダー油	10. 0ml

以上をエタノールに溶解し全量 100mlのローションとする。
※

本発明化合物	1. 0 g
ハッカ油	0. 6 g
グリセリン	15. 0ml
ラベンダー油	10. 0ml

以上をエタノールに溶解し全量 100mlのローションとする。
★

本発明化合物	0. 1 g
カラミン	8. 0 g
アルギン酸ナトリウム	1. 25 g
グリセリン	4. 0 g
パラヒドロキシ安息香酸メチル	0. 2 g
酸化亜鉛	8. 0 g
ツウィーン (Tween)20	0. 01 g

以上を精製水に溶解し全量 100mlのローションとする。☆ ☆【0016】実施例4

本発明化合物	0. 5 g
カリ石鹸	8. 0 g
ハッカ油	0. 6 g
ラベンダー油	10. 0ml

以上をエタノールに溶解し全量 100mlのローションとする。
◆

本発明化合物	0. 5 g
パラヒドロキシ安息香酸エチル	0. 025 g
パラヒドロキシ安息香酸プロピル	0. 015 g

*た。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：*n*-ヘキサン＝1：1）で精製し、融点70～72℃の結晶 2.6 g（収率91%）を得た。

【0012】本発明の育毛剤は、常法に従ってヘアートニック、ヘアローション、ヘアークリーム、シャンプー、リンスなどの通常の剤型にすればよい。配合基剤としては、例えばアルコール類、油脂類、界面活性剤等を使用すればよく、更に他の有効成分として血管拡張剤、殺菌剤、角質溶解剤、代謝促進剤、ホルモン剤、ビタミン剤及びメントールその他の香料などを配合してもよい。本発明において、有効成分の配合量は、通常育毛剤全量に対して0.01～10%の範囲から適宜選択できる。

【0013】

【実施例】次に実施例を示すが、本発明はこれらのみに限定されるものではない。

実施例1

※【0014】実施例2

★【0015】実施例3

☆【0016】実施例4

◆【0017】実施例5

7

ラウリル硫酸ナトリウム
 プロピレングリコール
 ステアリルアルコール
 白色ワセリン
 精製水

8

1. 5 g
 12. 0 g
 22. 0 g
 25. 0 g
 38. 96 g

以上を溶解混合し全量 100 g の軟膏とする。

* * 【0018】実施例 6

本発明化合物
 ポリエチレングリコール 400
 ポリエチレングリコール 1500
 ポリエチレングリコール 4000

0. 5 g
 57. 5 g
 20. 0 g
 22. 0 g

以上を溶解混合し全量 100 g の軟膏とする。

※ ※ 実施例 7

本発明化合物
 精製ラノリン
 サラシミツロウ
 白色ワセリン

0. 5 g
 5. 0 g
 5. 0 g
 89. 5 g

以上を溶解混合し全量 100 g の軟膏とする。

【表 3】

表 3

化合物No.	効 果
2	◎
4	○
5	○
7	○
8	△
11	○
12	△
16	△

【0019】

【試験例】

試験例； 育毛試験

毛周期が休止期にある雄性C3H マウスを一群 4 ないし 7 20
 匹用いた。被験試料を 3 w/v % (重量/容量%) とな
 るように 70 v/v % (容量/容量%) エタノールで調製
 し、除毛したマウスの背部皮膚に 1 日 1 回 0.1ml ずつ連
 日塗布した。発毛部分が塗布部皮膚の 50% に達するまで
 の平均塗布日数を求め、被験試料を含まない 70 v/v %
 エタノールを塗布した場合との日数の差を促進日数と
 し、表 2 の判定基準に従い効果を判定した。結果を表 3
 に示した。

【0020】

【表 2】

表 2

促進日数	効 果
<3 日	△
3~6 日	○
6 日<	◎

30 表 3 から明らかなように、本発明の育毛剤投与群は、
 無投与群に比べて明らかに発毛を促進させた。

【0022】

【発明の効果】本発明の育毛剤は養毛、発毛促進作用を
 有しており、育毛剤として有用である。

【0021】

特開平7-53336

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成13年2月13日(2001. 2. 13)

【公開番号】特開平7-53336

【公開日】平成7年2月28日(1995. 2. 28)

【年通号数】公開特許公報7-534

【出願番号】特願平5-225262

【国際特許分類第7版】

A61K 7/06

// C07D 339/06

【F I】

A61K 7/06

C07D 339/06

【手続補正書】

【提出日】平成11年11月10日(1999. 11. 10)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(I) :

【化1】

(式中、 R^1 は炭素数1～8のアルキル基を示し、 R^2 は炭素数1～10のアルキル基、炭素数2～6のアルケニル基又は炭素数3～8のシクロアルキル基を示し、Xは-O-又は-NH-を示す) で表される化合物を有効成分とすることを特徴とする育毛剤。

【請求項2】 R^1 及び R^2 が炭素数1～6のアルキル基を示し、Xが-O-を示す請求項1記載の育毛剤。

【請求項3】 一般式(I) で表される化合物がジイソプロピル 1, 3-ジチオール-2-イリデンマロネートである請求項1又は2のいずれか1項記載の育毛剤。

